

ПРИМЕНЕНИЕ ДИХЛОРАЦЕТАТА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Мулдашева Н. Г., Коханов А. В., Зурнаджан С. А., Мусатов О. В., Плосконос М. В.,

Луцева О. А., Гаджиева А. Р.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», 414000, улица Бакинская, 121, Астрахань, Россия

Для корреспонденции: Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», e-mail: kokhanov@mail.ru

For correspondence: Alexander V. Kokhanov, MD, professor of Department of Fundamental Chemistry of the Astrakhan State Medical University, e-mail: kokhanov@mail.ru

Information about authors:

Muldasheva N. G., <https://orcid.org/0000-0002-2574-7739>

Kokhanov A. V., <http://orcid.org/0000-0002-4167-6299>

Zurnadzhan S. A., <https://orcid.org/0009-0005-0514-9829>

Musatov O. V., <https://orcid.org/0009-0001-7646-4931>

Ploskonos M. V., <https://orcid.org/0000-0002-2505-924X>

Lutseva O. A., <https://orcid.org/0009-0001-7720-9713>

Gadzhieva A. R., <https://orcid.org/0009-0006-9830-592X>

РЕЗЮМЕ

В многочисленных исследованиях показано преимущество укрытия ран печени лоскутом, выкроенным из серозно-мышечной ткани желудка (СМЛЖ). Для повышения эффективности этого метода предложено оценивать изменения метаболизма в паренхиме печени под влиянием цитопротектора дихлорацетата натрия (ДХА). Цель исследования: улучшение результатов оперативного лечения травматического повреждения печени у кроликов под действием цитопротектора дихлорацетата натрия путем изучения биохимических индикаторов гипоксии печени. Материал и методы. Для экспериментов использованы 30 кроликов, распределенных на 6 групп. После операций гепатотомии и гепатопластики на протяжении последующих семи дней кроликам ежедневно внутримышечно вводили дихлорацетат или хлорид натрия. Для оценки состояния печени после таких операций оценивали активность трансфераз, фермента гликолиза, концентрацию маркера печени альфа-фетопroteина. Результаты. Кривые активности АСТ, АЛТ и ЛДГ подтвердили большую скорость восстановления ран печени после их укрытия СМЛЖ, чем при гепатотомии. Впервые показана тенденция к более быстрому линейному снижению активности АСТ, АЛТ и ЛДГ на фоне коррекции ДХА. Установлено, что введение ДХА достоверно повышает уровни АФП во все сроки наблюдения после операций гепатотомии и гепатопластики, а концентрация АФП позволяет дифференцировать СМЛЖ от гепатотомии только на 7-е сутки. Заключение. В результате проведенного исследования установлено существенное преимущество гепатопластики СМЛЖ по сравнению с гепатотомией и определена роль дихлорацетата натрия в коррекции послеоперационных нарушений метаболизма печени. Ингибитор киназы пируватдегидрогеназы дихлорацетат натрия может быть рекомендован к широкому применению в качестве нового эффективного лекарственного препарата в экспериментальной хирургии печени.

Ключевые слова: экспериментальная травма печени, серозно-мышечный лоскут желудка, дихлорацетат натрия, сыворотка крови, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентрация альфа-фетопroteина.

USE OF DICHLOROACETATE IN TRAUMATIC LIVER INJURIES IN THE EXPERIMENT

Muldasheva N. G., Kokhanov A. V., Zurnadzhan S. A., Musatov O. V., Ploskonos M. V.,
Lutseva O. A., Gadzhieva A. R.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

Numerous studies show the advantage of sheltering the liver wounds with a flap, cut from the serous-muscular tissue of the stomach (SMFS). To increase the efficiency of this method, it is proposed to evaluate changes in metabolism in the parenchyma of the liver under the influence of the cytoprotector of sodium dichloroacetate (SDA). The aim of the study was to improve the results of surgical treatment of traumatic liver injury in rabbits under the action of the cytoprotector sodium dichloroacetate by studying the biochemical indicators of liver hypoxia. Material and methods. For experiments, 30 rabbits were used, distributed into 6 groups. After surgery of hepatotomy and hepatoplasty over the next seven days, dichloroacetate or sodium chloride intramuscularly administered intramuscularly. To assess the state of the liver, after such operations, the activity of transfers, the enzyme glycolysis, the concentration of the

alpha-fetoprotein liver marker was evaluated. Results. The curves of AST, ALT and LDH activity confirmed a higher rate of liver wound recovery after their covering with SMFS than with hepatorrhaphy. For the first time, a tendency for a faster linear decrease in the activity of AST, ALT and LDH against the background of DCA correction was shown. It has been established that the introduction of DCA significantly increases the levels of AFP in all terms for observation after hepatorrhaphy and hepatoplasty operations, and the concentration of AFP allows us to differentiate the SMFS from hepatorrhaphy on only the 7th day. Conclusion. As a result of the conducted study, a significant advantage of hepatoplasty of the LVSM compared to hepatorrhaphy was established and the role of sodium dichloroacetate in the correction of postoperative liver metabolic disorders was determined. The pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor sodium dichloroacetate can be recommended for widespread use as a new effective drug in experimental liver surgery.

Key words: experimental liver injury, gastric seromuscular flap, sodium dichloroacetate, blood serum, ALT, AST, LDH activities, alpha-fetoprotein concentration.

Выполнение органосохраняющих операций при травматических повреждениях паренхиматозных органов относится к актуальным задачам современной хирургии [1; 2]. В многочисленных исследованиях показано преимущество укрытия ран печени лоскута, выкроенного из серозно-мышечной ткани желудка с сохраненным кровоснабжением (СМЛЖ) [3; 4]. В экспериментальной хирургии для сравнения эффективности этого варианта гепатопластики применяют простое ушивание раны паренхимы печени (гепаторافیю) [5; 6]. Травма печени запускает каскад метаболических, иммунологических и морфологических изменений [7; 8; 9]. Большинство процессов, направленных на поддержание функций органа, являются энергозависимыми. Снижение содержания АТФ в ишемизированной паренхиме печени приводит к активации анаэробного окисления глюкозы, что ведет к увеличению образования лактата и, как следствие, развитию метаболического ацидоза [10; 11].

Особый интерес для экспериментальной гепатологии представляет цитопротектор дихлорацетат натрия (ДХА), известный в литературе почти пятьдесят лет. ДХА представляет собой структурный аналог пировиноградной кислоты, а его биологическая активность напрямую связана с активацией пируватдегидрогеназного комплекса [12; 13; 14].

Например, в экспериментах на мышах после удаления 5/6 почечной ткани у животных закономерно снижались мышечная масса и сила сокращения мышц, которая эффективно восстанавливалась приемом ДХА. Механизм действия ДХА и его свойства описаны в ряде обзоров [15; 16].

Известно, что уровень органоспецифических ферментов, таких как аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) отображает изменения функционального состояния печени [17]. С другой стороны травматическое повреждение паренхимы печени сопровождается не только взрывной гиперферментемией, но и острофазовым ответом с гиперпродукцией альфа-фетопротеина [18; 19].

В свете вышеизложенного становится очевидным, что изучение эффективности дихлорацетата натрия как цитопротектора при ряде патологических процессов в печеночной ткани имеют важное экспериментальное и клиническое значение.

Цель работы: улучшение результатов оперативного лечения травматического повреждения печени у кроликов под действием цитопротектора дихлорацетата натрия путем изучения биохимических индикаторов гипоксии печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для экспериментов использованы 30 молодых кроликов обоего пола породы «Шиншилла серая» массой 1,5-2,0 кг из вивария Астраханского ГМУ. 20 животных использованы для проведения хирургических операций гепаторافیи и гепатоластики в условиях операционной вивария, а 10 интактных не оперированных животных служили контролем при проведении манипуляций послеоперационного периода.

На 5 кроликах первой группы сравнения под наркозом 5% раствором Золетила 100 («Virbac», Франция) выполнялась полостная операция с формированной ране печени (гепаторافیи), а на 5 кроликах первой опытной группы выполнялась аутопластика печени СМЛЖ, как нами описано в предыдущей работе [5].

На 10 кроликах второй группы сравнения (5 кроликов) и второй опытной группы (5 кроликов) после операций аналогичных вышеописанным в первой контрольной и опытной группах выполнялась коррекция состояния препаратами ДХА.

На протяжении последующих семи дней после операции этим кроликам ежедневно внутримышечно вводили по 1 мл препараты дихлорацетата натрия (MCH.ltd, Канада) в дозе 150 мг на кг массы кролика (порошок для инъекций разводился на стерильном 0,9% растворе хлорида натрия). Для чистоты эксперимента кроликам первой опытной группы и группы сравнения ежедневно на протяжении последующих семи дней внутримышечно вводили по 1 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия.

Контрольной группой служили 10 intactных кроликов, пяти из которых на протяжении семи дней вводился стерильный 0,9% раствор хлорида натрия, пять кроликов, которым на протяжении семи дней вводился дихлорацетат натрия, по схеме аналогичной с группами оперированных животных.

Кровь для исследований у кроликов всех групп забиралась на 1, 3 и 7 день эксперимента. Образцы сывороток крови до исследования хранили без консервации в морозильной камере при -20°C .

В сыворотке крови определяли активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на анализаторе Microlab с реагентами фирмы Vitalab (Нидерланды). Иммунохимический тест на сывороточный альфа-фетопроtein (АФП) кролика разработан авторами статьи [20].

Полученные нами значения активности ферментов представили в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1 и Q3). Для сравнений различий между группами применялся непараметрический критерий U Манна-Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$. Работа одобрена Этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 19.05.2022 г.) и полностью соответствует «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» и требованиям European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения активности ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ и концентрации АФП в сыворотке крови кроликов на 1, 3 и 7 сутки введения ДХА после операций гепатомии и гепатопластики СМЛЖ представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1 и Q3) в таблицах 1-4.

При сравнении уровней АЛТ в контрольной группе кроликов, получавших ДХА, установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 96% от контрольных значений без ДХА 1-е сутки эксперимента, на 82% на 3-е сутки эксперимента и на 79% на 7-е сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АЛТ в группе кроликов после гепатомии, получавших ДХА, установлено статистически не значимое снижение активности этого фермента до 95% от контрольных значений после гепатомии с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, на 78% на 3-е сутки эксперимента и на 92% на 7-е сутки

эксперимента (табл. 1). При сравнении уровней АЛТ в группе кроликов после гепатопластики СМЛЖ, получавших ДХА, установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 95% от контрольных значений после СМЛЖ с коррекцией физиологическим раствором в 1-е сутки эксперимента, на 82% на 3-е сутки эксперимента и на 66% на 7-е сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АЛТ после гепатомии без коррекции ДХА установлены, статистически значимые ($p < 0,05$) различия с контролем во всех группах на аналогичную дату как с группой гепатомии на 612% на 1-е сутки эксперимента, на 524% на 3-е сутки эксперимента и на 457% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 472% на 1-е сутки эксперимента, на 321% на 3-е сутки эксперимента и на 282% на 7-е сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АЛТ между группами гепатомии и гепатопластики СМЛЖ с коррекцией физ. раствором статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено: в 1-е сутки активность после пластики СМЛЖ составила 78% от гепатомии, 62% на 3-е сутки эксперимента и 62% на 7-е сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АЛТ после операции гепатомии с коррекцией ДХА, установлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия ДХА с контролем во всех группах на аналогичную дату, как с группой гепатомии на 608% на 1-е сутки эксперимента, на 496% на 3-е сутки эксперимента и на 536% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой гепатопластики СМЛЖ на 469% на 1-е сутки эксперимента, на 321% на 3-е сутки эксперимента и на 235% на 7-е сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АЛТ между группами гепатомии и пластики СМЛЖ с коррекцией ДХА статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено: в 1-е сутки активность после пластики СМЛЖ составила 77% от гепатомии, 65% на 3-е сутки эксперимента. Однако на 7-е сутки эксперимента различия между группами гепатомии и гепатопластики СМЛЖ до 44% статистически значимы ($p < 0,05$).

При сравнении уровней АСТ в контрольной группе кроликов, получавших ДХА, установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 97% от контрольных значений без ДХА в 1-е сутки эксперимента, на 90% на 3-е сутки эксперимента и на 79% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2).

При сравнении уровней АСТ в группе кроликов после гепатомии, получавших ДХА, установлено статистически не значимое снижение активности этого фермента до 85% от контрольных

Таблица 1. Медианы активности АЛТ в сыворотке крови кроликов на 1, 3 и 7 сутки введения ДХА после двух типов операций на печени
Table 1. Medians of ALT activity in the blood serum of rabbits for 1, 3 and 7 days of the introduction of DHA after two types of liver operations

	Контроль Ме (Q1 и Q3)		Гепаторафия Ме (Q1 и Q3)		СМЛЖ Ме (Q1 и Q3)	
	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА
АЛТ, ед/л 1-е сутки	12,3 (11,5/ 14,2)*	11,8 (9,9/ 13,5)*	75,3 (68,6/ 88,0)	71,8 (64,7/ 92,5)	58,1 (52,3/ 66,6)	55,4 (46,4/ 65,0)
АЛТ, ед/л 3-е сутки	14,7 (12,9/ 17,4)*	12,1 (10,8/ 15,3)*	77,0 (62,2/ 95,5)	60,2 (48,5/ 74,6)	47,5 (41,4/ 55,7)	38,9 (32,7/ 45,0)
АЛТ, ед/л 7-е сутки	12,2 (12,1/ 14,8)*	9,6 (7,5/ 12,2)*	55,7 (44,5/ 69,3)	51,5 (41,2/ 64,1)#	34,4 (20,9/ 44,4)	22,6 (18,9/ 26,5)#

Примечания: в таблице АЛТ – аланинаминотрансфераза, СМЛЖ – серозно-мышечной лоскут желудка, ДХА – дихлорацетат натрия, Ме – медиана, Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль. Примечание: значками отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия: * — между показателями экспериментальных групп и показателями контрольных групп в аналогичные сроки после операции; # — между показателями групп гепаторафии и групп СМЛЖ в аналогичные сроки после операции; \$ — между показателями в группах, получавших ДХА и физ. раствор в аналогичные сроки после операции.

значений после гепаторафии с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, на 60% на 3-е сутки эксперимента и на 54% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2). При сравнении уровней АСТ в группе кроликов после пластики СМЛЖ, получавших ДХА, установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 90% от контрольных значений после СМЛЖ с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, на 66% на 3-е сутки эксперимента и на 60% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2).

При сравнении уровней АСТ после операции гепаторафии без коррекции ДХА установлены, статистически значимые ($p < 0,05$) различия с контролем во всех группах на аналогичную дату как с группой гепаторафии на 436% на 1-е сутки эксперимента, на 485% на 3-е сутки эксперимента и на 488% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой гепатоластики СМЛЖ на 449% на 1-е сутки эксперимента, на 398% на 3-е сутки эксперимента и на 383% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2).

Таблица 2. Медианы активности АСТ в сыворотке крови кроликов на 1, 3 и 7 сутки введения ДХА после двух типов операций на печени
Table 2. Medians of AST activity in the blood serum of rabbits for 1, 3 and 7 days of the introduction of DHA after two types of liver operations

	Контроль Ме (Q1 и Q3)		Гепаторафия Ме (Q1 и Q3)		СМЛЖ Ме (Q1 и Q3)	
	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА
АСТ, ед/л 1-е сутки	21,9 (20,4/ 25,2)*	21,3 (18,5/ 25,0)*	95,5 (81,5/ 110,0)	81,1 (68,4/ 97,5)	98,3 (87,2/ 111,2)	88,6 (72,6/ 97,5)
АСТ, ед/л 3-е сутки	22,0 (18,9/ 26,1)*	19,7 (16,6/ 23,5)*	106,8 (85,4/ 130,5)	64,6 (49,7/ 79,5)	87,6 (71,9/ 100,0)	57,8 (49,0/ 67,2)
АСТ, ед/л 7-е сутки	19,2 (18,0/ 22,1)*	15,1 (12,3/ 18,4)*	93,6 (71,7/ 111,1)	51,0 (40,2/ 58,9)	73,5 (45,1/ 95,8)	44,1 (38,3/ 51,3)

Примечания: В таблице АСТ – аспаратаминотрансфераза, СМЛЖ – серозно-мышечной лоскут желудка, ДХА – дихлорацетат натрия, Ме – медиана, Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль. Примечание: значками отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия: * — между показателями экспериментальных групп и показателями контрольных групп в аналогичные сроки после операции; # — между показателями групп гепаторафии и групп СМЛЖ в аналогичные сроки после операции; \$ — между показателями в группах, получавших ДХА и физ. раствор в аналогичные сроки после операции.

При сравнении уровней АСТ между группами гепатотомии и пластики СМЛЖ с коррекцией физ. раствором статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено: в 1-е сутки активность после пластики СМЛЖ составила 103% от гепатотомии, 82% на 3-е сутки эксперимента и 79% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2).

При сравнении уровней АСТ после операции гепатотомии после коррекции ДХА установлены, статистически значимые ($p < 0,05$) различия с контролем с ДХА во всех группах на аналогичную дату как с группой гепатотомии на 381% на 1-е сутки эксперимента, на 328% на 3-е сутки эксперимента и на 338% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 416% на 1-е сутки эксперимента, на 293% на 3-е сутки эксперимента и на 292% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2). При сравнении уровней АСТ между группами гепатотомии и пластики СМЛЖ с коррекцией ДХА статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено: в 1-е сутки активность после пластики СМЛЖ составила 109% от гепатотомии, 89% на 3-е сутки эксперимента и на 86% на 7-е сутки эксперимента.

При сравнении уровней ЛДГ в контрольной группе кроликов, получавших ДХА, установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 94% от контрольных значений без ДХА в 1-е сутки эксперимента, на 90% на 3-е сутки эксперимента и на 80% на 7-е сутки эксперимента (табл. 3).

При сравнении уровней ЛДГ в группе кроликов после гепатотомии, получавших ДХА, установлено статистически не значимое снижение активности этого фермента до 82% от контрольных значений после гепатотомии с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента и на 72% на 3-е сутки эксперимента. При этом на 7-е сутки эксперимента различия между группой кроликов после гепатотомии, получавших ДХА составили 44% от кроликов после гепатотомии, получавших физ. раствор и были статистически значимы ($p < 0,05$). При сравнении уровней ЛДГ в группе кроликов после пластики СМЛЖ, получавших ДХА установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 96% от контрольных значений после СМЛЖ с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, на 82% на 3-е сутки эксперимента и на 79% на 7-е сутки эксперимента (табл. 3).

При сравнении уровней ЛДГ после операции гепатотомии без коррекции ДХА установлены, статистически значимые ($p < 0,05$) различия с контролем во всех группах на аналогичную дату, как с группой гепатотомии на 612% на 1-е сутки эксперимента, на 524% на 3-е сутки эксперимента и на 457% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 472% на 1-е сутки эксперимента, на 321% на 3-е сутки эксперимента и на 282% на 7-е сутки эксперимента (табл. 3).

Таблица 3. Медианы активности ЛДГ в сыворотке крови кроликов на 1, 3 и 7 сутки введения ДХА после двух типов операций на печени

Table 3. Medians of LDH activity in the blood serum of rabbits for 1, 3 and 7 days of the introduction of DHA after two types of liver operations

	Контроль Ме (Q1 и Q3)		Гепатотомия Ме (Q1 и Q3)		СМЛЖ Ме (Q1 и Q3)	
	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА
ЛДГ, ед/л 1-е сутки	183,2 (166,2/215,8)*	172,8 (149,1/221,5)*	1312,3 (1091,6/1673,5)	1072,9 (880,3/1254,5)	1241,0 (1099,0/1402,6)	1014,5 (818,3/1229,2)
ЛДГ, ед/л 3-е сутки	186,7 (155,0/214,2)*	168,3 (136,9/204,0)*	1287,0 (1006,6/1538,2)	932,8 (706,7/1230,9)	1275,1 (1024,5/1424,4)	916,3 (781,2/1072,6)
ЛДГ, ед/л 7-е сутки	169,7 (154,6/189,2)*	136,0 (106,5/178,5)*	935,4 (705,7/1292,5)\$	411,1 (311,8/476,3)\$	1044,2 (642,5/1365,1)\$	354,7 (289,6/417,9)\$

Примечания: в таблице ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СМЛЖ – серозно-мышечной лоскут желудка, ДХА – дихлорацетат натрия, Ме – медиана, Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль. Примечание: значками отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия: * — между показателями экспериментальных групп и показателями контрольных групп в аналогичные сроки после операции; # — между показателями групп гепатотомии и групп СМЛЖ в аналогичные сроки после операции; \$ — между показателями в группах, получавших ДХА и физ. раствор в аналогичные сроки после операции.

При сравнении уровней ЛДГ между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией физ. раствором статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено; в 1-е сутки активность ЛДГ после пластики СМЛЖ составила 96% от гепаторафии, 82% на 3-е сутки эксперимента и 79% на 7-е сутки эксперимента (табл. 3). При сравнении уровней ЛДГ после операции гепаторафии с коррекцией ДХА установлены, статистически значимые ($p<0,05$) различия с контролем с ДХА во всех группах на аналогичную дату как с группой гепаторафии на 612% на 1-е сутки эксперимента, на 524% на 3-е сутки эксперимента и на 457% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 472% на 1-е сутки эксперимента, на 321% на 3-е сутки эксперимента и на 282% на 7-е сутки эксперимента (табл. 3).

При сравнении уровней ЛДГ между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией ДХА статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено: в 1-е сутки активность после пластики СМЛЖ составила 96% от гепаторафии и 82% на 3-е сутки эксперимента (табл. 3). При этом на 7-е сутки эксперимента различия между группой кроликов после пластики СМЛЖ, получавших ДХА составили 44% от кроликов после гепаторафии, получавших ДХА были статистически значимы ($p<0,05$).

При сравнении уровней АФП в контрольной группе кроликов, получавших ДХА, установлено статистически незначимое повышение концентрации АФП до 102% от контрольных значений без ДХА в 1-е сутки эксперимента, и на 138% на 3-е сутки эксперимента и статистически значимое повышение концентрации АФП под действием ДХА на 236% на 7-е сутки эксперимента (табл. 4). При сравнении уровней АФП в группе кроликов, получавших ДХА после гепаторафии, установлено статистически не достоверное снижение концентрации АФП до 70% от контрольных значений после гепаторафии с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, и статистически не достоверное повышение концентрации АФП на 127% на 3-е сутки эксперимента и на 169% на 7-е сутки эксперимента (табл. 4).

При сравнении уровней АФП в группе кроликов, получавших ДХА после пластики СМЛЖ, установлено статистически не достоверное повышение концентрации АФП до 101% от контрольных значений после пластики СМЛЖ с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, до 113% на 3-е сутки эксперимента и статистически значимое снижение концентрации АФП на 78% на 7-е сутки после пластики СМЛЖ с коррекцией ДХА по сравнению с коррекцией физ. раствором (табл. 4).

Таблица 4. Медианы концентрации АФП в сыворотке крови кроликов на 1, 3 и 7 сутки введения ДХА после двух типов операций на печени

Table 4. Medians of the concentration of AFP in the blood serum of rabbits for 1, 3 and 7 days of the introduction of DHA after two types of liver operations

	Контроль Ме (Q1 и Q3)		Гепаторафия Ме (Q1 и Q3)		СМЛЖ Ме (Q1 и Q3)	
	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА
АФП, нг/мл 1-е сутки	3,19 (2,61/ 4,21)*	3,24 (2,78/ 3,76)*	10,25 (9,27/ 11,96)	7,14 (6,61/ 8,88)	8,15 (7,28/ 9,75) \$	8,21 (6,47/ 9,85)
АФП, нг/мл 3-е сутки	2,80 (2,41/ 3,25)*	3,87 (3,25/ 4,31)*	12,30 (9,77/ 14,87)	15,67 (12,05/ 18,50)	12,68 (11,35/ 14,22) \$	14,28 (12,14/ 16,71)
АФП, нг/мл 7-е сутки	2,19 (2,09/ 2,95)*\$	5,17 (3,88/ 6,36)*\$	10,69 (8,20/ 12,78)#	18,10 (14,50/ 22,13)#	32,46 (19,90/ 39,33)#\$	25,33 (19,15/ 28,14)#\$

Примечания: В таблице АФП – альфа-фетопротейн, СМЛЖ – серозно-мышечной лоскут желудка, ДХА – дихлорацетат натрия, Ме – медиана, Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль. Примечание: значками отмечены статистически значимые ($p<0,05$) отличия: * — между показателями экспериментальных групп и показателями контрольных групп в аналогичные сроки после операции; # — между показателями групп гепаторафии и групп СМЛЖ в аналогичные сроки после операции; \$ — между показателями в группах, получавших ДХА и физ. раствор в аналогичные сроки после операции.

При сравнении уровней АФП после операции гепаторафии без коррекции ДХА установлены, статистически значимые ($p<0,05$) различия с контролем во всех группах на аналогичную дату

как с группой гепаторафии на 321% на 1-е сутки эксперимента, на 439% на 3-е сутки эксперимента и на 488% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 255% на 1-е сутки

эксперимента, на 453% на 3-е сутки эксперимента и на 1482% на 7-е сутки эксперимента (табл. 4). При сравнении уровней АФП между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией физ. раствором различия статистически не значимы в 1-е сутки после пластики СМЛЖ и составила 80% от гепаторафии, 103% на 3-е сутки эксперимента и только на 7-е сутки эксперимента обнаружено статистически значимое увеличение концентрации АФП на 304% (табл. 4).

При сравнении уровней АФП после операции гепаторафии с коррекцией ДХА установлены, статистически значимые ($p < 0,05$) различия с контролем с ДХА во всех группах на аналогичную дату, как с группой гепаторафии на 220% на 1-е сутки эксперимента, на 405% на 3-е сутки эксперимента и на 350% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 253% на 1-е сутки эксперимента, на 369% на 3-е сутки эксперимента и на 490% на 7-е сутки эксперимента (табл. 4). При сравнении уровней АФП между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией ДХА, различия статистически не значимы в 1-е сутки после пластики СМЛЖ, и составила 115% от гепаторафии, 91% на 3-е сутки эксперимента и только на 7-е сутки эксперимента обнаружены статистически значимое увеличение концентрации АФП на 140% (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение травматических повреждений печени относится к актуальным задачам современной хирургии [1; 2]. В многочисленных исследованиях показано преимущество укрытия ран печени лоскутом, выкроенным из серозно-мышечной ткани желудка (СМЛЖ) на сосудистой ножке [3; 4]. Для оценки функции печени после пластики СМЛЖ оценивали активность трансфераз АСТ и АЛТ, фермента гликолиза ЛДГ, маркера репаративных процессов в печени АФП. Кривые активности трансфераз АСТ и АЛТ подтвердили большую скорость восстановления ран печени после их укрытия СМЛЖ, чем при гепаторафии [5; 6; 17]. На обоих ферментах показана тенденция к более быстрому снижению активности АСТ и АЛТ на фоне коррекции препаратами ДХА [7; 8; 9]. Что касается гликолитического фермента ЛДГ, то этот фермент, напрямую участвует в окислении пирувата, оказывая цитопротективный эффект при посттравматической ишемии печени. Большинство процессов, направленных на поддержание функций печени, являются энергозависимыми. Снижение содержания АТФ в ишемизированной ткани печени приводит к активации анаэробного окисления глюкозы, что ведет к увеличению образования лактата и развитию

метаболического ацидоза [10; 11; 12]. Кривые активности ЛДГ подтвердили более высокую скорость восстановления ран печени после пластики СМЛЖ, чем после гепаторафии [6]. Что касается влияния ДХА на динамику активности гликолитического фермента ЛДГ, то и здесь наблюдается тенденция к линейному снижению уровней ЛДГ. Однако на фоне применения ДХА в группе СМЛЖ наблюдается более быстрое снижение активности ЛДГ, чем в группе с гепаторафией. На 7-е сутки исследования различия активность ЛДГ между группами СМЛЖ и гепаторафии статистически достоверны [12; 13]. В этой ситуации использование ДХА для снижения уровней молочной кислоты при посттравматической тканевой гипоксии печени, оказалось более эффективным, чем другие известные гепатопротекторы [13; 14]. ДХА представляет собой структурный аналог пировиноградной кислоты, а его биологическая активность напрямую связана с активацией пируватдегидрогеназного комплекса в митохондриях гепатоцитов [15; 16].

В отличие от ферментов цитолиза сывороточные концентрации АФП на протяжении исследования отражали разноплановую динамику. В контрольной группе, где кроликам вводился физ. раствор, концентрация АФП в крови кроликов на протяжении исследования плавно снижалась, а в контрольной группе кроликов под воздействием ДХА концентрация АФП плавно нарастала и на 7-е сутки отличалась от контрольной группы статистически достоверно ($p < 0,05$). Установлено, что после операций гепаторафии и гепатоластики с последующим введением ДХА концентрация АФП в крови кроликов линейно повышалась, а уровни АФП на 7-е сутки эксперимента даже позволили использовать этот тест для прогнозирования характера течения репаративной регенерации после оперативного лечения механической травмы печени [6; 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено существенное преимущество гепатоластики СМЛЖ по сравнению с гепаторафией и определена роль дихлорацетата натрия в коррекции послеоперационных нарушений метаболизма печени. Ингибитор киназы пируватдегидрогеназы дихлорацетат натрия может быть рекомендован к широкому применению в качестве нового эффективного лекарственного препарата в экспериментальной хирургии печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шапкин Ю. Г., Чалык Ю. В., Стекольников Н. Ю., Кузьев Т. Р. Тампонирование в хирургическом лечении тяжелых повреждений печени Политравма. Polytrauma. 2020;1:18-22. doi:10.24411/1819-1495-2020-10003.
2. Евтихов А. В., Любимый Е. Д., Ким В. Л. Клинические наблюдения лечения тяжелых травматических повреждений печени. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;7:89-92. doi:10.17116/hirurgia202007189.
3. Одишелашвили Г. Д., Пахнов Д. В., Пахнова Т. В. Хирургическая тактика при тяжелом травматическом повреждении печени. Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023;4(1):75-79. doi:10.29039/2712-8164-2023-1-75-79
4. Кутуков В. Е., Зурнаджянц В. А. Использование серозно-мышечно-подслизистого лоскута желудка при ушивании ран двенадцатиперстной кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2001;1:29.
5. Коханов А. В., Зурнаджан С. А., Мусатов О. В., Луцева О. А., Серебряков А. А., Масленников И. В., Шамрина С. С. Динамика щелочной фосфатазы и ее изоферментов в крови и слезной жидкости кроликов после различных вариантов пластики печени и почки. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2023;13(4):35-42. doi:10.29039/2224-6444-2023-13-4-35-42
6. Мусатов О. В., Коханов А. В., Зурнаджан С. А. Прогнозирование характера течения репаративной регенерации после оперативного лечения механической травмы печени. Оренбургский медицинский вестник. 2015;4(12):76-77.
7. Красовский В. С., Ажикова А. К., Сентюрова Л. Г., Фельдман Б. В., Самотруева М. А. Биомаркеры регуляции иммунного гомеостаза в печени. Астраханский медицинский журнал. 2020;15(1):73-84. doi:10.17021/2020.15.1.73.84
8. Медведева С. Ю., Шафигуллина З. А., Данилова И. Г. Состояние соединительнотканых элементов при диффузном токсическом повреждении печени и его коррекции. Российский иммунологический журнал. 2019;13(2-2):861-863. doi:10.31857/S102872210006647-6.
9. Odishelashvili G., Pakhnov D., Odishelashvili L., Zurnadzhants V., Kokhanov A., Pakhnova L. Adhesiogenesis of residual liver cavities after echinococcectomy. Archiv EuroMedica. 2020;10(4):110-111. doi:10.35630/2199-885X/2020/10/4.27
10. Быков И. М., Бербериди Х. П., Попов К. А., Ермакова Г. А., Цымбалюк И. Ю., Есауленко Е. Е., Денисова Я. Е., Азимов Э. А. Сравнение эффективности различных серосодержащих гепатопротекторов в коррекции хронической алкогольной интоксикации в эксперименте. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019; 14(3): 523-527. doi:10.14300/mnnc.2019.14129
11. Попов К. А., Быков И. М., Цымбалюк И. Ю., Быков М. И., Сидоренко А. Н., Сторожук П. Г., Овсянников В. Г., Павлюченко И. И. Изменения состояния тиолового звена антиоксидантной системы в ишемический и ранний реперфузионный периоды приваскулярной эксклюзии печени крыс. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(3):525-529. doi:10.14300/mnnc.2018.13096
12. Мануйлов А. М., Попов К. А., Цымбалюк И. Ю., Литвинова М. Г., Хубиева Ф. У., Шестопалов А. В. Биологическая активность дихлорацетата натрия: концепции и механизмы (обзор литературы). Кубанский научный медицинский вестник. 2016;6(161):156-163
13. Stacpoole P. W., Nagaraja N. V., Hutson A. D. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. J. Clin. Pharmacol. 2003;43(7):683-91.
14. Струнин Б. П., Губайдуллин А. Т., Пахомова Т. Б., Кильметова И. Р., Дударев А. А., Калашник В. Н., Сапожников Ю. Е., Саттарова Л. Ф., Львович Я. Н., Гуревич П. А. Структура лекарственного средства диизопропиламмония дихлорацетата. Вестник Казанского технологического университета. 2013;16(3):145-147.
15. Цымбалюк И. Ю. Коррекция патофизиологических изменений при васкулярной эксклюзии печени с использованием дихлорацетата натрия (экспериментальное исследование). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Краснодар; 2018.
16. Shangraw R. E., Fisher D. M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dichloroacetate in patients with cirrhosis. Clin. Pharmacol. Ther. 1999;66(4):380-390.
17. Мусатов О. В., Зурнаджан С. А., Коханов А. В., Петрова О. В. Динамика аланинаминотрансферазы сыворотки крови после различных видов ушивания раны печени в эксперименте. Аллергология и иммунология. 2013;14(1):59
18. Черешнев В. А., Заморина С. А., Тимганова В. П., Бочкова М. С., Храмов П. В., Шардина К. Ю., Раев М. Б. Иммуномодулирующие эффекты альфа-фетопротеина. Вестник Пермского федерального исследовательского центра. 2020;1:38-44. doi:10.7242/2658-705X/2020.1.4
19. Серебряков А. А., Коханова А. В. Динамика лактоферритина и альфа-фетопротеина в крови кроликов после различных вариантов повреждения печени. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2022;12(2):41-48. doi:10.37279/2224-6444-2022-12-2-41-48.
20. Патент РФ на изобретение № 2531086. Способ прогнозирования характера течения ре-

паративной регенерации после оперативного лечения механической травмы печени. Мусатов О. В., Зурнаджан С. А., Коханов А. В. Заявл. 09.07.2013. Опубл. 20.10.2014. Бюл. 2014.

REFERENCES

1. Shapkin Yu. G., Chalyk Yu. V., Stekolnikov N. Yu., Kuzyaev T.R. Packing in surgical treatment of severe liver damage. *Polytrauma*. 2020;1:18-22. (In Russ). doi:10.24411/1819-1495-2020-10003.
2. Evtikhov A. V., Lyubivyy E. D., Kim V. L. Treatment of severe liver trauma. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;7:89-92. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia202007189
3. Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V., Pakhnova T. V. Surgical tactics for severe traumatic liver injury. *Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy*. 2023;4(1):75-79. (In Russ). doi:10.29039/2712-8164-2023-1-75-79
4. Kutukov V. E., Zurnadzhyants V. A. Use of a serous-muscular-submucosal gastric flap for suturing duodenal wounds. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2001;1:29. (In Russ).
5. Kokhanov A. V., Zurnadzhan S. A., Musatov O. V., Lutseva O. A., Serebryakov A. A., Maslennikov I. V., Shamrina S. S. Dynamics of alkaline phosphatase and its isoenzymes in the blood and lacrimal fluid of rabbits after various types of liver and kidney plastic surgery. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2023;13(4):35-42 (In Russ). doi:10.29039/2224-6444-2023-13-4-35-42
6. Musatov O. V., Kokhanov A. V., Zurnadzhan S. A. The prediction of clinical course of reparative regeneration following surgical management of mechanical injury of liver. *Orenburg medical bulletin*. 2015;4(12):76-77. (In Russ.).
7. Krasovskiy V. S., Azhikova A. K., Sentyurova L. G., Fel'dman B. V., Samotruyeva M. A. Biomarkers for regulating immune homeostasis in the liver. *Astrakhan medical journal*. 2020;15(1):73-84 (In Russ.). doi:10.17021/2020.15.1.73.84
8. Medvedeva S. Yu., Shafigullina Z. A., Danilova I. G. The state of connective tissue elements of the liver with diffuse toxic damage and its correction. *Russian immunological journal*. 2019;13(2-2):861-863. (In Russ.). doi:10.31857/S102872210006647-6.
9. Odishelashvili G., Pakhnov D., Odishelashvili L., Zurnadzhants V., Kokhanov A., Pakhnova L. Adhesiogenesis of residual liver cavities after echinococcectomy. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(4):110-111. doi:10.35630/2199-885X/2020/10/4.27.
10. Bykov I. M., Berberidy H. P., Popov K. A., Ermakova G. A., Tsymbalyuk I. Yu., Esaulenko E. E., Denisova Ya. E., Azimov E. A. Comparison of the effectiveness of various sulphur-containing hepatoprotectors against chronic alcoholization. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(3):523-527. (in Russ). doi:10.14300/mnnc.2019.14129.
11. Popov K. A., Bykov I. M., Tsymbalyuk I. Yu., Bykov M. I., Sidorenko A. N., Storozhuk P. G., Ovsyannikov V. G., Pavlyuchenko I. I. Changes in state of the thiol linkages of an antioxidant system during ischemia and reperfusion, against a background of vascular exclusion in the rat liver. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(3):525-529 (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2018.13096.
12. Manuilov A. M., Popov K. A., Tsymbalyuk I. Yu., Litvinova M. G., Khubieva F. U., Shestopalov A. V. Biological activity of sodium dichloroacetate: concepts and mechanisms (literature review). *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;6(161): 156-163 (In Russ.).
13. Stacpoole P. W., Nagaraja N. V., Hutson A. D. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. *J. Clin. Pharmacol*. 2003;43(7):683-91.
14. Strunin B. P., Gubaidullin A. T., Pakhomova T. B., Kilmetova I. R., Dudarev A. A., Kalashnik V. N., Sapozhnikov Yu. E., Sattarova L. F., Lvovich Ya. N., Gurevich P. A. Structure of the drug diisopropylammonium dichloroacetate. *Bulletin of Kazan Technological University*. 2013;16(3):145-147. (In Russ.).
15. Tsymbalyuk I. Yu. Correction of pathobiochemical changes in vascular exclusion of the liver using sodium dichloroacetate (experimental study). Abstract dis. ...Cand. Med. Sc., Krasnodar; 2018. (In Russ.).
16. Shangraw R. E., Fisher D. M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dichloroacetate in patients with cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1999;66(4):380-390.
17. Musatov O. V., Zurnadzhan S. A., Kokhanov A. V., Petrova O. V. Dynamics of serum alanine aminotransferase after different types of liver wound suturing in the experiment. *Allergology and immunology*. 2013;14(1):59. (In Russ.).
18. Chereshnev V. A., Zamorina S. A., Timganova V. P., Bochkova M. S., Khramtsov P. V., Shardina K. Yu., Rayev M. B. Immunomodulating effects of alpha-fetoprotein. *Bulletin of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2020;1:38-44. (In Russ.). doi:10.7242/2658-705X/2020.1.4
19. Serebryakov A.A., Kokhanova A.V. Dynamics of lactoferricin and alpha-fetoprotein in the blood of rabbits after various types of liver damage. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2022;12(2):41-48 (In Russ). doi:10.37279/2224-6444-2022-12-2-41-48
20. Patent RU No. 2531086. Method for Predicting the Nature of the Course of Reparative Regeneration after Surgical Treatment of Mechanical Liver Trauma / Musatov O.V., Zurnajan S.A., Kokhanov A.V. Appl. 07/09/2013. Published 10/20/2014. *Bull*. 2014;26. (In Russ.).